

⑫ 公開特許公報(A)

平1-168619

⑤ Int.Cl.⁴A 61 K 31/57
47/00

識別記号

ACV
3 3 2
3 3 8

庁内整理番号

7375-4C
G-7417-4C
G-7417-4C

④ 公開 平成1年(1989)7月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 新規な酢酸クロルマジノン固形製剤

⑮ 特 願 昭62-325587

⑯ 出 願 昭62(1987)12月24日

⑰ 発 明 者 土 井 憲 豪 埼玉県朝霞市根岸台7-25-11
 ⑰ 発 明 者 米 谷 秋 賢 埼玉県大宮市桜木町4-687 秀栄荘5号
 ⑰ 発 明 者 皆 川 靖 千葉県鎌ヶ谷市中沢897-3
 ⑰ 出 願 人 高田製薬株式会社 東京都台東区鳥越2丁目13番10号
 ⑰ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

明 細 書

1. 発明の名称

新規な酢酸クロルマジノン固形製剤

2. 特許請求の範囲

ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ
 プロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビ
 ニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキ
 シビニルポリマーおよびポリビニルアルコール
 からなる群から選ばれた水溶性高分子化合物の
 1種又は2種以上を酢酸クロルマジノンと共に
 共粉砕処理して得られた微粉末組成物を製剤化
 してなることを特徴とする酢酸クロルマジノン
 固形製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、酢酸クロルマジノン固形製剤に関
 する。さらに詳しく言えば、本発明は、酢酸ク
 ロルマジノンの溶解性を高め、生物学的利用率
 を改善した製剤に関する。

〔従来の技術〕

酢酸クロルマジノンは、肥大結節のアンドロ
 ゲン依存性という新しい知見に基づいて研究、
 開発された経口アンチアンドロゲン薬剤として
 有用な物質であつて、前立腺に直接作用し、肥
 大結節を萎縮させ、排尿障害を根治的に改善す
 る前立腺肥大症の治療剤として有用な物質であ
 る。

このものは、また、最近、抗前立腺腫瘍効果
 を発現することが見出されたことから、前立腺
 癌治療剤としても用いられている。

しかしながら、酢酸クロルマジノンは、水に
 対して難溶性の物質であるため、通常の製剤技
 術、例えば、賦形剤等を加えて、顆粒剤や錠剤
 とする技術では、調整した製剤からの溶出性が、
 極めて悪く、その結果、消化管からの速やかな
 吸収は期待できないという欠点を有する。

一般に難溶性の医薬物質の溶出性を高める手
 段としては、

(イ) その物質を可溶性の誘導体に変換し、そ
 の誘導体を使用する。

(ロ) 製剤化の際に、界面活性剤等の溶解補助剤を添加する

などの手段が採られ汎用されているが、酢酸クロルマジノンの場合には、これら通常採用される手段によつては未だ満足すべき結果は得られていない。

例えば、酢酸クロルマジノンの場合、未だ可溶性の誘導体は実用に供されておらず、また、単なる微粉化によつては、その目的を達成し得ず、さらに、一般に、溶解補助剤として用いられているポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル40などの界面活性剤の使用をもつてしても、その溶出効果は小さく、これらの中には、多量に用いれば、実的に効果を達成するものもあるが、実用化するには困難が見られる。また、ポリエチレングリコール400やプロピレングリコール等の溶解剤に溶かした後、そのまま軟カプセル剤とする方法などもあるが、この場合は、剤形が大型化するという欠点がある。(大形のカプセル剤

や錠剤は嚥下困難である。)

従来実用に供されている製剤としては酢酸クロルマジノンを微粉末とし、これに賦形剤等を加えて造粒し、錠剤化したものがあるが、この製剤は溶出性において著しい欠点があつた(後述の比較例3:試験例2および第1図参照)。

また、最近、酢酸クロルマジノンと高分子化合物とを両物質に可溶な有機溶媒に溶解し、次いで、該溶解液に前記有機溶媒に不溶な粉粒体を加え、混練したのち、溶媒を除去することにより、酢酸クロルマジノンの溶解速度を向上させる方法(特開昭61-249914号公報)が提案されている。

しかし、この方法では、ジクロルメタン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール等の有害な有機溶媒を使用していることからみて、好ましい方法とは言えない。

[発明の開示]

本発明者らは、酢酸クロルマジノンの固形製剤について、その溶出性の改善に関し、鋭意研

究した結果、酢酸クロルマジノンに対し、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルラン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマーおよびポリビニルアルコールからなる群から選ばれた水溶性高分子化合物を使用し、共粉砕処理することにより微粉末組成物とし、これを製剤化することによつて溶出性を著しく改善した酢酸クロルマジノン固形製剤を提供することに成功した。

すなわち、本発明は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルラン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマーおよびポリビニルアルコールからなる群から選ばれた水溶性高分子化合物の1種又は2種以上を酢酸クロルマジノンと共に共粉砕処理して得られた微粉末組成物を製剤化してなることを特徴とする酢酸クロルマジノン固形製剤を提供するものである。

以下に、本発明につき、詳細に説明する。

本発明の固形製剤に使用される水溶性高分子化合物はヒドロキシプロピルセルロースをはじめ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルラン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコールである。

これらの水溶性高分子化合物は、1種又は2種以上で使用する事ができ、酢酸クロルマジノンに対し、重量基準で0.1倍量以上、好ましくは、0.5倍～10倍量で用いられ両者を共粉砕処理することにより微粉末組成物が調製される。

この微粉末組成物の調製にあつては、賦形剤として、ブドウ糖、果糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルトース、乳糖、白糖などの水溶性の糖類あるいは糖アルコール類を加えると共粉砕処理の操作が容易となり、また、それにより、水溶性高分子化合物の使用量を調製することもできる。

このようにして得られた微粉末組成物は、こ

れに更に、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加え、常法の製剤方法により、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの内服固形剤に調製することができる。

上記の如き、共粉砕処理に基づく製造方法により調製された本発明の製剤によると、酢酸クロルマジノンの溶解性は高められ、生物学的利用率を著しく改善することができる。

また、このように、溶解性向上の目的が達せられる結果、酢酸クロルマジノン製剤を小型のカプセル剤や錠剤として提供することができる。

以下に本発明の実施例を試験例、比較例とともに示し、本発明をさらに具体的に説明する。

以下、例中の「部」は「重量部」を表わす。

比較例 1

下記の処方成分を用いる。

酢酸クロルマジノン	25部
乳糖	50部
ヒドロキシプロピルセルロース	25部
カルボキシメチルセルロース	8部

実施例 1

前記比較例 1 の処方成分を用い、下記のとおり製剤化を行う。

酢酸クロルマジノン、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを十分に混合した後、この混合物を振動ミルで 1 時間共粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした後、この微粉末にカルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを加え、十分に混合した後、打錠機にて 1 錠 110 mg 重量の錠剤とした。

実施例 2

酢酸クロルマジノン	25部
乳糖	50部
ポリビニルアルコール	25部
カルボキシメチルセルロース	8部
ステアリン酸マグネシウム	2部

上記処方成分を用い、下記のとおり製剤化する。

酢酸クロルマジノン、乳糖およびポリビニルアルコールを十分に混合した後、この混合物を

ステアリン酸マグネシウム 2部

酢酸クロルマジノンを振動ミルで 1 時間粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした後、この微粉末に上記の乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを加え、十分に混合した後、打錠機にて 1 錠 110 mg 重量の錠剤とした。

比較例 2

前記比較例 1 の処方成分を用い、以下のとおり行う。

酢酸クロルマジノンと乳糖とを十分に混合した後、この混合物を振動ミルで 1 時間共粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした後、この微粉末にヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを加え、十分に混合した後、打錠機にて 1 錠 110 mg 重量の錠剤とした。

比較例 3

1 錠中に酢酸クロルマジノン 25mg を含有する市販品を用いた。

振動ミルで 1 時間共粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした後、この微粉末にカルボキシメチルセルロース及び、ステアリン酸マグネシウムを加え、十分に混合した後、打錠機にて 1 錠 110 mg 重量の錠剤とした。

比較例 4

下記の処方成分を用いる。

酢酸クロルマジノン	25部
乳糖	60部
ヒドロキシプロピルセルロース	3部
カルボキシメチルセルロース	10部
ステアリン酸マグネシウム	2部

酢酸クロルマジノンを振動ミルで 1 時間粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした後、この微粉末に乳糖を加え、十分に混合した後、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液で練合造粒し乾燥させ顆粒とした。

この乾燥顆粒にカルボキシメチルセルロース、及びステアリン酸マグネシウムを加え、十分に混合した後、打錠機にて 1 錠 100 mg 重量の錠剤

とした。

比較例5

前記比較例4の処方成分を用い、下記のとおり行う。

酢酸クロルマジノンおよび乳糖を十分に混合した後、この混合物を振動ミルで1時間共粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした後、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液で練合造粒し乾燥させ顆粒とした。

この乾燥顆粒にカルボキシメチルセルロース、及びステアリン酸マグネシウムを加え、十分に混合した後、打錠機にて1錠100mg重量の錠剤とした。

実施例3

前記比較例4の処方成分を用い、以下のとおり製剤化した。

酢酸クロルマジノン、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを十分に混合した後、この混合物を振動ミルで1時間共粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした後、水で練合造粒

ヒドロキシプロピルセルロース 25部

上記の3成分を十分に混合し、この混合物を振動ミルで1時間共粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした。

③の各微粉末組成物について、酢酸クロルマジノン10mgに対応する量を精密に採量し、これに、精製水を加えて、正確に100mlとし、超音波処理で分散させる。

この分散液を $0.45\mu\text{m}$ メンブランフィルターで濾過し、その濾液2mlをとり、精製水を加えて、正確に20mlとし、試験用液とする。

この液につき、285nm付近(実際には290nm)における吸収の極大波長で吸光度を測定し、酢酸クロルマジノンの溶解量($\mu\text{g}/\text{ml}$)を求めた。その結果を第1表に示す。

し乾燥させ顆粒とした。

この乾燥顆粒にカルボキシメチルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムを加え、十分に混合した後、打錠機にて1錠100mg重量の錠剤とした。

試験例1

酢酸クロルマジノンの溶解試験のため、次の微粉末組成物①、②、③を調製する。

① 試験用組成物A

酢酸クロルマジノンを振動ミルで1時間粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした。

② 試験用組成物B

酢酸クロルマジノン	25部
乳糖	75部

上記の2成分を十分に混合し、この混合物を振動ミルで1時間共粉砕し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉末とした。

③ 試験用組成物C

酢酸クロルマジノン	25部
乳糖	50部

第1表

検体 (組成物)	溶解量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
①	0.734
②	1.080
③	5.230

第1表の結果から本発明の固形製剤の製剤化に用いる微粉末組成物は、酢酸クロルマジノン単独の粉砕物および、酢酸クロルマジノンと乳糖との共粉砕物に比較し、格別に高い溶解量を示すことが判る。

試験例2

前記比較例1、比較例2、比較例3、実施例1、実施例2で得られた各錠剤について溶出試験を行つた。溶出試験は第11改正日本薬局方の一般試験法「溶出試験法・第2法(パドル法)」に準じて行つた。

すなわち、容器に精製水900ml及び錠剤1錠(酢酸クロルマジノンとして25mg)を入れ、37℃に保ちながら、攪拌翼を用いて100rpmで攪

第 2 表

検 体	C _{max} (ng/nℓ)	AVC (ng · hr/nℓ)
比較例 4	93.0	1344.1
比較例 5	152.1	1703.3
実施例 2	260.3	2184.4

拌し、所定時間毎にサンプリングし、0.45μmメンブランフィルターで濾過した後、この液につき 285 nm 付近（実際には 290 nm）における吸収の極大波長で吸光度を測定し、酢酸クロルマジノンの溶出率を求めた。その結果を第 1 図に示す。

第 1 図に示されたとおり、本発明の固形製剤は、通常の試作製剤、酢酸クロルマジノンと乳糖の共粉砕物を用いて試作した試作製剤および市販品に比較して、格別に高い溶出率を示すことが判る。

試験例 3

前記比較例 4、比較例 5 および実施例 3 の各錠剤を体重 3 kg 前後の日本白色種ウサギ 3 匹に、1 匹当たり酢酸クロルマジノンとして 25mg 対応量を経口投与し、各時間毎の血漿中濃度 (ng/nℓ)、最高血中濃度 [C_{max} (ng/nℓ)]、血漿中濃度・時間曲線下面積 [AVC (ng · hr/nℓ)] を測定した。

その結果を第 2 表および第 2 図に示す。

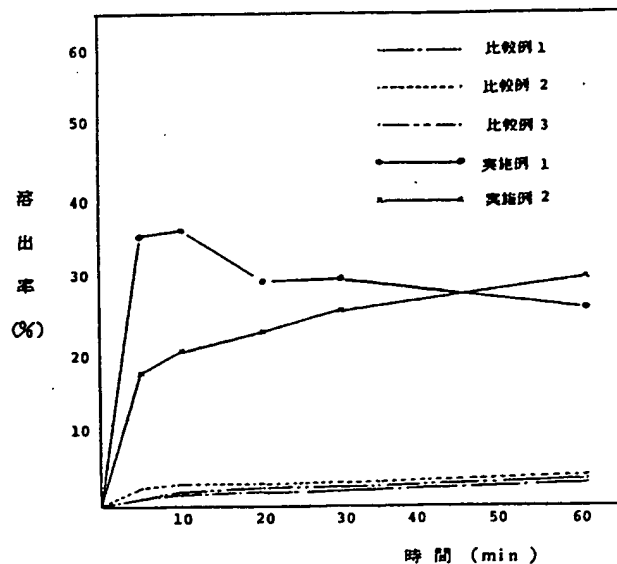
第 2 表および第 2 図に示された結果から本発明の固形製剤は、通常の試作製剤及び酢酸クロルマジノンと乳糖の共粉砕物を用いて試作した試作製剤に比較して、高い血漿中濃度を示すことが知られる。

以上説明したとおり、本発明の固形製剤は、酢酸クロルマジノンの溶出性が高められたものであり、生物学的利用率を著しく改善された有用なものである。

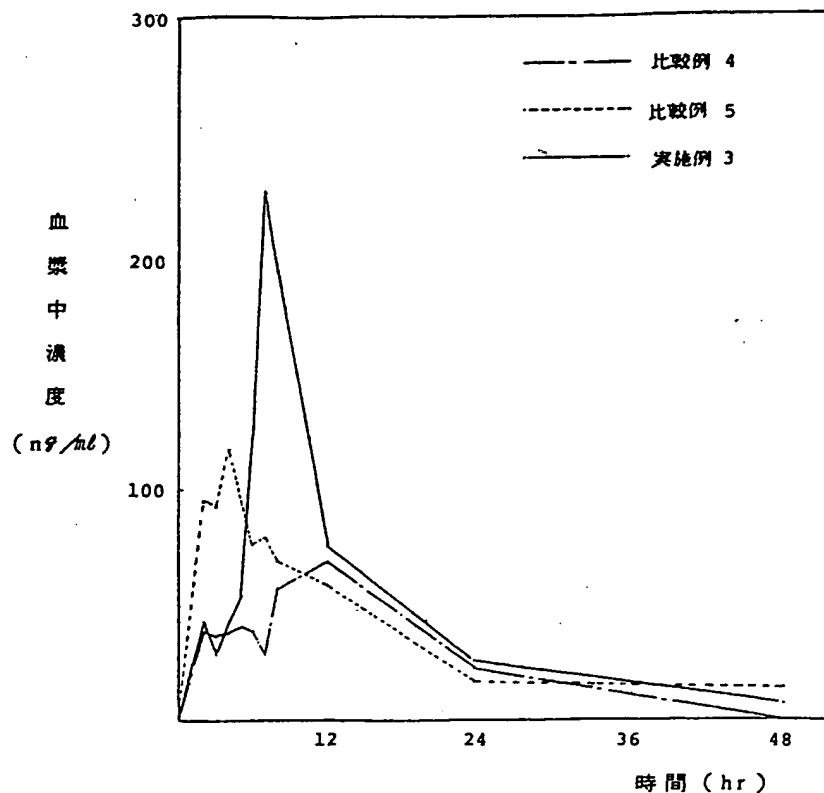
4. 図面の簡単な説明

第 1 図は、本発明の固形製剤の実施例で得られた錠剤と比較例の錠剤との薬剤溶出試験の結果を示すグラフであり、第 2 図は、その動物試験における試験結果を示すグラフである。

第 1 図



第 2 図



手 続 補 正 書

平成 1 年 3 月 1 6 日

7. 補正の内容

- (1) 明細書15頁下から3行の「AVC」の記載を「AUC」と訂正する。
- (2) 同、16頁第2表の「検体」の項の「AVC」の記載を「AUC」と訂正する。

以 上

特許庁長官 吉 田 文 毅 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第325587号

2. 発明の名称

新規な酢酸クロルマシノン固形製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都台東区鳥越2丁目13番10号

名称 高 田 製 薬 株 式 会 社

4. 代 理 人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地

相互第一ビル

電話 (265) 9649

氏名 弁理士(7270) 南 孝 夫

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正の対象

明細書の発明の概要説明の欄

1. 3. 16